
This is the **published version** of the bachelor thesis:

Espuga Romero, Marina; Deus Yela, Juan, dir. Alteracions de l'activitat funcional de la "Default Mode Network" en pacients amb Trastorn de l'Espectre Autista. 2017. 22 pag. (954 Grau en Psicologia)

This version is available at <https://ddd.uab.cat/record/188687>

under the terms of the  license

Alteracions de l'activitat funcional de la "Default Mode Network" en pacients amb Trastorn de l'Espectre Autista

Marina Espuga Romero

Tutoritzat per: Joan Deus Yela

Universitat Autònoma de Barcelona – Facultat de Psicologia (2016-2017)

RESUM

La implicació de la Xarxa Neural per Defecte (DMN) en activitats socio-cognitives és una evidència que està en augment en neurociències, provocant que molts investigadors s'hagin interessat per la connectivitat funcional (CF) de la DMN en el Trastorn de l'Espectre Autista (TEA). L'objectiu d'aquesta revisió és determinar si la CF de la DMN pot ser un biomarcador pel diagnòstic del TEA. S'ha realitzat una cerca exhaustiva de les publicacions científiques més recents en diferents bases de dades com PubMed i PsycInfo limitant la cerca entre els anys 2011-2016. Els resultats es mostren consistents en l'establiment d'una CF atípica de la DMN, especialment en la reducció de la CF de l'escorça cingulada posterior a l'escorça prefrontal medial de la DMN. Altres estudis detecten un patró d'hipo- i hiper-connectivitat en zones en la xarxa, el que manifesta la necessitat de seguir estudiant el seu funcionament en aquest trastorn. Tot i així, s'ha establert que la CF alterada està relacionada amb el deteriorament social que presenten les persones amb TEA. En conclusió, el funcionament atípic de la DMN té potencial per actuar com a biomarcador en el TEA, però es necessita d'investigacions futures per acabar d'entendre bé el seu funcionament en aquest trastorn.

Paraules clau: Default Mode Network, Trastorn de l'Espectre Autista, estat de repòs, connectivitat funcional, RMf, xarxes funcionals, revisió

ABSTRACT

The involvement of the Default Mode Network (DMN) in socio-cognitive activities as increasing evidence in Neuroscience lead many researchers to a major interest in Functional Connectivity (FC) of the DMN in Autistic Spectrum Disorders (ASD). The aim of this review is to analyse if DMN's connectivity can be a biomarker for ASD's diagnostic. From an exhaustive research in several scientific articles between years 2011-2016 in databases such as PubMed or PsycInfo, the results obtained are consistent with an aberrant FC in DMN, primarily with a hypoconnectivity between the posterior cingulate cortex and middle prefrontal cortex. Other studies detect a mix pattern with hyper- and hypoconnectivity in network's areas, so persistence on this field of study is needed. However, current studies have demonstrated that the atypical connectivity of this network is related to characteristic deficits of the autism. In conclusion, the atypical DMN has the potential to act as a biomarker in autism, but future research is needed to clarify the connectivity of default network in this disorder.

Keywords: Default Mode Network, Autism Spectrum Disorders, resting-state, functional connectivity, fMRI, functional network, review

INTRODUCCIÓ

L'augment de l'activitat metabòlica cerebral durant la realització de diferents tasques dirigides ha estat objecte d'estudi durant moltes dècades. La situació control que aquestes investigacions han utilitzat és l'estat de repòs del subjecte quan aquest està en estats de "lliure tasca". Aquests estudis, van ser la base per la troballa i futura investigació de la xarxa neural per defecte o "Default Mode Network" (DMN, per les seves sigles en anglès).

Concepte de la DMN

La DMN és un sistema cerebral interconnectat format per regions cerebrals específiques que s'activen conjuntament quan els individus no estan enfocats en l'ambient extern. És a dir, la DMN participa en els estats on els individus estan involucrats en tasques enfocades internament i estan pensant de forma no dirigida, en la recuperació de memòria autobiogràfica, la imaginació d'esdeveniments futurs i la consideració dels pensaments i les perspectives d'altres persones. És un sistema cerebral anatòmicament definit, amb una correlació funcional intrínseca entre les diferents regions cerebrals que estan interconnectades mitjançant projeccions anatòmiques directes i indirectes¹.

Antecedents de la DMN

L'evidència de l'existència de la DMN va sorgir accidentalment estudiant l'activitat cerebral en estats mentals no dirigits, avaluada en la condició control. Aquests estudis van revelar un augment d'activitat neural en regions cerebrals específiques en estats cognitius de lliure tasca equiparables a l'activitat existent durant les activitats dirigides. David Ingvar (1974) va ser el primer fisiòleg en remarcar la importància de l'estat de repòs, aportant estudis de neuroimatge que mostraven patrons consistents d'activitat metabòlica en regions cerebrals específiques durant aquest estat¹. L'equip de David Ingvar (1979) va determinar la

presència d'alts nivells d'activitat frontal en estats de repòs, fenomen que van explicar a partir del "patró d'hiperactivitat frontal" que corresponia a l'activitat espontània i indirecta cerebral "quan deixem de ser molestats". Aquestes investigacions pioneres sobre el funcionament actiu cerebral en tasques de lliure tasca van suggerir que l'increment d'activitat estava localitzat en regions cerebrals específiques que incloïen el còrtex prefrontal².

Andreasen i companys (1995) van fer un estudi hipotetitzant que la memòria autobiogràfica implicava, inherentment, la cognició interna equiparable a la cognició espontània que succeeix en estats de repòs³. Aquesta investigació va demostrar que les regions cerebrals involucrades tant en la memòria autobiogràfica com en els processos cognitius espontanis són similars, constatant que l'estat de repòs implica activitat cerebral que "consisteix en una barreja de records que vaguen lliurement, plans de futur i altres pensaments i experiències personals"³. Els resultats obtinguts van revelar una implicació de les regions prefrontals, del Còrtex Cingular Posterior (CCP) i Retrosplenial (RSP) en estats de repòs, regions que en estudis posteriors van confirmar com elements centrals del sistema activat en aquest estat. Les publicacions de Raichle, Gusnard i col·laboradors (2001) van evidenciar la necessitat d'explorar la DMN com un sistema neurobiològic amb propietats fisiològiques i cognitives diferents a altres sistemes⁴⁻⁶.

Anatomia de la DMN

Els primers estudis realitzats amb la Tomografia per Emissió de Positrons (TEP)^{7,8} van establir l'anatomia de la DMN que, posteriorment, va ser confirmada mitjançant la tècnica de Ressonància Magnètica Funcional (RMf)^{1,9,10}. Aquests estudis mostren que les regions cerebrals convergents de la DMN són: Còrtex Prefrontal Dorsomedial (CPFD-M), Còrtex Prefrontal Ventromedial (CPFV-M),

CCP/RSP, Precuneus (PrC), Lòbul Parietal Inferior (LPI), Formació Hipocampal (FH) i Còrtex Temporal Lateral (CTL)^{1,7-10}.

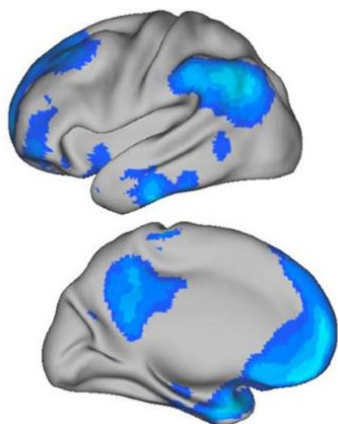


Figura 1. Regions de la DMN establertes per l'estudi de Shulman i col·laboradors (1997). Les dades es van obtenir a partir de la tècnica del PET i les àrees blaves fan referència a les regions més actives durant les tasques passives⁷.

Funcionament de la DMN

Tot i que la implicació funcional de la DMN encara s'està investigant, s'estableixen diverses funcions per la xarxa predeterminada. La DMN està implicada en la mediació dels processos cognitius espontanis, on el sistema actua com a facilitador de la cognició interna al construir situacions mentals dinàmiques i alternatives al present¹. És a dir, aquesta hipòtesis funcional proposa que la DMN s'activa a causa dels processos interns espontanis^{1,8}. Aquesta concepció ha obtingut recolzament amb l'estudi d'Andrews-Hanna i col·laboradors (2010) que va demostrar que l'activitat de la xarxa en estats de lliure tasca reflexa pensaments espontanis que permeten simular situacions futures i construir una representació mental basada en la memòria¹¹. Posteriorment, Andrews-Hanna (2012) va suggerir que els processos de simulació són propiciats pel Lòbul Temporal Medial (LTM) en interacció amb regions corticals tant de la DMN com externa a aquesta¹².

Aquesta funció, és concep com la hipòtesi sentinella on la DMN està activa en situacions on no hi ha una restricció de tasques i es monitoritza l'entorn extern, realitzant així una funció adaptativa^{1,4,7}. Aquesta hipòtesi es centra en l'enfocament atencional que difereix d'objecte en les tasques cognitives, on l'atenció està enfocada en els estímuls externs i les condicions passives. Per tant, la DMN es considera com un sistema facilitador a l'hora de focalitzar l'atenció de manera desenfocada i de baixa intensitat al vigilar l'ambient extern durant els processos cognitius espontanis¹.

Recentment, se li està atribuint una altra funció fent referència a la implicació de la DMN en el funcionament socio-cognitiu. Les dues primeres funcions citades són consistentes amb aquesta nova atribució. S'ha observat que hi ha una superposició entre regions de la DMN amb zones activades en la cognició social. També, s'ha relacionat la implicació de la xarxa predeterminada en la mentalització o la Teoria de la Ment (ToM), la qual fa referència a la capacitat d'entendre les creences i estats mentals dels altres. L'apreciació d'aquesta nova funció en la DMN ve determinada per la regió temporo-parietal, inclosa dins de la xarxa, que es considera el nucli de la ToM¹³.

Trastorn de l'espectre autista

El trastorn de l'espectre autista (TEA) és un trastorn del neurodesenvolupament complex i heterogeni que es defineix per la presència de deteriorament de les habilitats comunicatives, l'alteració de la interacció social transituacional i la realització de patrons comportamentals, activitats i interessos restrictius, repetitius i estereotipats. Apareix durant la primera fase del desenvolupament i es manifesta quan la demanda social supera les capacitats limitades de l'individu^{14,15}. En el diagnòstic de TEA, és necessari valorar si existeix un dèficit intel·lectual, deteriorament lingüístic, una afectació mèdica o un altre trastorn mental

comòrbid¹⁴. Les característiques clíniques es mostren a la taula 1^{14,15}.

Pel que fa a la prevalença del trastorn, s'estima que 1/100 nens són diagnosticats amb TEA¹⁴, amb una major freqüència en els nens (proporció 4:1), però causant major discapacitat

intel·lectual en les nenes¹⁶. L'increment actual del TEA pot ser degut a una major conscienciació, l'amplificació dels criteris diagnòstics, l'existència de millors eines diagnòstiques o un augment real de la incidència del trastorn^{14,15,16}.

Taula 1. Resum de les característiques clíniques del TEA segons l'Associació Americana de Psiquiatria (2013)^{14,15}

| | | | |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Conductes comunicatives verbals | Deteriorament comunicatiu i de la interacció social | Dificultats lingüístiques (mutisme – ús literal i poc espontani) | Alteració de la reciprocitat emocional |
| Conductes comunicatives no verbals | Contacte ocular, gestos, expressions facials, orientació corporal i entonació de la veu disminuïts | Alteració de l'atenció compartida | Llenguatge corporal rígid o exagerat durant les interaccions socials |
| Patrons conductuals i interessos | Restringits (estereotípies motores simples o ús repetit d'objectes) | Inflexibilitat davant dels canvis | Patrons conductuals ritualitzats |

Etiologia i factors de risc del TEA

Actualment, l'etiologia del TEA no està ben establerta al no trobar-se causes concretes per aquest trastorn. Però, l'estudi de Schumann i col·laboradors (2004) ha suggerit una ampliació de l'hipocamp i de l'amígdala, i l'estudi de Hutsler i Zhang (2010) ha mostrat una major densitat espinal en persones amb TEA en comparació amb el grup control¹⁷. En relació als factors de risc descrits són els següents: ser home, antecedents familiars o de primer grau amb TEA, problemes de cognició social, comunicació o alguna conducta autista i altres trastorns genètics com el síndrome Fràgil X, Esclerosi Tuberosa i d'altres trastorns com el trastorn de Tourett o epilèpsia¹⁵. Estudis genètics han identificat petites mutacions i riscos poligenètics com a incidents del TEA, i estudis no genètics han establert l'edat parental avançada, naixement prematur i l'exposició a substàncies

químiques durant l'etapa prenatal com altres factors de risc^{15,16}.

El diagnòstic del TEA es basa en l'observació i descripció de conductes que compleixin els criteris diagnòstics, revelant la importància de disposar de proves que permetin obtenir resultats objectius pel recolzament del seu diagnòstic. Considerant aquesta necessitat i amb l'evidència del funcionament atípic de la DMN en el TEA¹⁸, l'objectiu d'aquesta revisió bibliogràfica és recollir la informació més recent dels estudis del funcionament de la DMN en persones amb TEA i analitzar si la connexió alterada de la DMN pot actuar com a biomarcador de la possible presència del TEA.

METODOLOGIA

Estratègia de cerca bibliogràfica. S'ha realitzat una cerca sistemàtica d'articles científics en les bases de dades PubMed, Psycinfo i

ScienceDirect. Els termes i operadors de connexió (booleans) utilitzats són els següents:

("autism spectrum disorders" o "ASD" o "TEA" o "autism" o "neurodevelopmental" o "neurodevelopmental disorders") i ("default mode network" o "default mode" o "default network" o "DMN" o "resting state" o "rest-network" o "neural network" o "funcional connectivity" o "connectivity" o "spontaneous thought" o "spontaneous cognition").

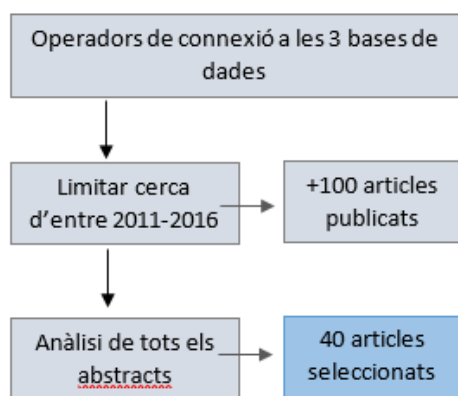


Figura 2. Estratègia utilitzada en la cerca bibliogràfica

Criteris d'inclusió i exclusió. S'han inclòs estudis que hagin estat publicats en revistes amb un factor d'impacte (JCR) per sobre de 3.5 i quartil 1 i investigacions que hagin realitzat el seu estudi amb una mostra de més de 10 subjectes amb TEA i 10 amb desenvolupament típic (DT), tant amb subjectes adults com amb adolescents i infants.

S'han exclòs estudis que no hagin realitzat una avaluació prèvia sobre el grup DT descartant aquells participants que complissin criteris de TEA o per algun altre trastorn neuropsicològic. Tampoc s'han inclòs estudis que no hagin administrat una prova prèvia per avaluar el deteriorament social en el grup de DT.

RESULTATS

Actualment, els dos grans fronts oberts existents en relació a la Connectivitat Funcional (CF) de la DMN en el TEA fan referència a una

connectivitat intrínseca reduïda o elevada, tant dins de la xarxa com entre aquesta amb altres regions cerebrals.

En la present revisió bibliogràfica, es descriuen únicament els resultats d'estudis que mostrin significació estadística ($p < 0.05$) envers la CF de la DMN en el TEA en comparació amb DT. Tots ells utilitzen la RMf com a tècnica de neuroimatge i l'estudi es basa en la situació de repòs, a excepció dels grups de Charkassky (2006) i Murdaugh (2012) que la condició seleccionada ha estat la desactivació induïda per la tasca. En les taules 2, 3, 4 i 5 es pot observar una síntesi de tots els estudis seleccionats.

Estudis a favor de la subconnectivitat general

Investigacions amb infants i adolescents

L'equip d'Assaf (2010) ha registrat una reducció significativa de la CF entre regions posteriors i frontals de la DMN en adolescents amb TEA, concretament s'ha observat una subconnectivitat entre el PrC i el Còrtex Prefrontal Medial (CPFM) / Còrtex Cingular Anterior (CCA) i altres àrees de la xarxa. Han considerat que, generalitzant els seus resultats, la connectivitat atípica detectada pot ser un marcador biològic útil per aquest trastorn¹⁸.

L'equip de Weng (2010) descriu una CF significativament disminuïda en les regions de la DMN en adolescents amb TEA, en comparació amb el grup amb DT. Concretament, va detectar una subconnectivitat entre CCP i altres regions de la xarxa predeterminada¹⁹.

Rudie i col·laboradors (2013) van detectar una connectivitat intrínseca menor entre el CCP-CPFM i altres zones properes al CCP en el TEA, en comparació amb el grup DT²⁰.

L'equip de Starcks (2013) ha observat una subconnectivitat antero-posterior en la DMN en pacients amb TEA, inclús amb l'eliminació addicional dels efectes de moviment. Tot i així, no han trobat alteracions locals en la DMN, el

que suggereix una funcionalitat local bastant normal en persones amb aquest trastorn²¹.

L'equip de Funakoshi (2016) va comparar el canvi en el desenvolupament normal i el canvi patològic de la DMN en TEA. Van registrar una CF menor en els LPI bilaterals i el CCP en nens amb DT, en comparació amb adults amb DT, i menor en els nens amb TEA en comparació amb els nens amb DT. Van suggerir que els canvis de la CF de la DMN poden ser un biomarcador valuós pel diagnòstic i pronòstic del trastorn²².

Investigacions amb mostres d'adults

L'equip de Cherkassky (2006) va registrar una DMN semblant en volum i organització entre el grup control i amb TEA, però amb una CF menor entre el CCA ventral – CCP i entre el CCA ventral – PrC en el TEA²³.

L'estudi realitzat per Kennedy i Courchesne (2008) va detectar anomalies en la CF en regions específiques de la DMN, concretament va registrar nivells reduïts d'activitat en el CPFM i el gir angular (GA) esquerre durant estats de repòs en la mostra de TEA²⁴.

El grup de Murdaugh (2012) va registrar un patró de CF reduïda en regions distals de la DMN, concretament entre el CCP i el CPFM, durant la desactivació induïda per la tasca en adults amb TEA. Van determinar que la disminució de la CF de la DMN en el TEA podria actuar com a biomarcador per aquest trastorn, concretament la regió més informativa pel TEA va ser el GA esquerre i, la regió més informativa pel grup amb DT, va ser l'opercle frontal dret²⁵.

L'equip de Mueller (2013) va registrar una CF reduïda en el CCA i el CPFM, juntament amb altres xarxes cerebrals analitzades que van mostrar hipo-connectivitat en el grup de participants amb TEA, en comparació amb el grup amb DT²⁶.

L'equip de Von dem Hagen (2013) ha registrat una CF significativament reduïda en el

CPFM en els participants amb TEA, juntament amb una reducció de la CF entre regions d'altres xarxes implicades en l'estat de repòs com la Xarxa de Saliència (XS) i la xarxa del lòbul temporal medial²⁷.

L'equip de Jung (2014) ha registrat una reducció significativa de la CF al CPFM anterior (CPFMa) i al CCP, juntament amb altres regions cerebrals. L'anàlisi realitzat per aquest grup recolza la possibilitat que la CF atípica de regions de la DMN pugui actuar com a biomarcador potencial per identificar trets de l'espectre autista, tant en persones amb TEA com amb DT²⁸.

Estudis inconsistents amb la sub-connectivitat general

Investigacions amb infants i adolescents

L'equip de Lynch (2013) va registrar un patró d'hiper-connectivitat en el còrtex postero-medial ventral (CPMV), compost pel CCP i el RSP. El CCP va mostrar una CF elevada amb el còrtex temporal medial i antero-lateral en nens amb TEA. També, es va detectar una major CF del RSP amb varies regions cerebrals. D'altra banda, es va descriure una hipo-connectivitat del PrC amb altres regions del Còrtex Postero-Medial (CPM), el nucli caudat i el talàmic dorsomedial en nens amb TEA²⁹.

El grup de Redcay (2013) va estudiar 4 xarxes diferents implicades en l'autisme i la DMN va ser la més implicada en el TEA. En addició, van detectar una CF excessiva entre el lòbul parietal dret (LP) i CPFMa en la mostra amb TEA, dins de la DMN³⁰.

L'equip d'Uddin (2013a) va observar un excés de CF en la XS, la DMN i les xarxes fronto-temporals, motores i visuals. Dins de la DMN posterior, van detectar una sobreconnectivitat en el PrC, el CCP i el GA esquerre³¹.

L'estudi de Washington i col·laboradors (2013) ha registrat que fins els 9 anys no hi ha

diferència entre la CF de la DMN entre TEA i DT. És a partir del desenvolupament posterior, quan els nens amb TEA presenten dèficits en la connectivitat de la DMN, concretament han identificat hipo-connectivitat en regions distals de la xarxa. Però, en canvi, hi ha un excés de connectivitat local dins dels nodes de la DMN, i dins de les xarxes de repòs visual i motora, el que pot sorgir d'un retràs en el desenvolupament³².

El grup de Doyle-Thomas (2015) va registrar una connectivitat més forta i dèbil entre el CCP i regions tant de la DMN com externes a aquesta. També, es va correlacionar positivament l'augment de connectivitat entre CCP-CPFM i el desenvolupament en DT, però aquesta correlació va ser negativa en TEA³⁴.

L'equip de Yerys (2015) va registrar una CF reduïda entre el CCP i el CPMF, entre el CPMF i el pol temporal dret i entre el GA dret i el pol frontal esquerre. També, van detectar un patró de connectivitat mix entre una CF reduïda i augmentada entre regions de la DMN i varies regions involucrades en les xarxes sensorials primàries, xarxes d'associació superiors, xarxes subcorticals i de recompensa. En general, es va identificar una segregació de la DMN més pobre en TEA en comparació amb el grup control³⁵.

L'equip d'Abbott (2016) va analitzar la CF intrínseca en la DMN, la XS i la Xarxa del Control Executiu (XCE) bilateral. Van registrar sobreconnectivitat extensa en la DMN entre CCP i altres regions com el Còrtex Prefrontal ventrolateral (CPFV-L) dret, lòbuls frontals, lòbuls parietals i lòbuls occipitals, juntament amb una CF reduïda al Còrtex Frontal Medial (CFM) dret. També, es va detectar hipo-connectivitat a la XS i a la XCE esquerra, en comparació amb la hiperconnectivitat detectada en la XCE dreta³³.

Investigació amb una mostra d'adults

El grup de Monk (2009) va identificar una connectivitat intrínseca significativament més

dèbil en la DMN, concretament entre CCP-gir frontal superior dret, i una connectivitat significativament més robusta entre el CCP i el lòbul temporal dret i el Gir Parahipocampal (GPH) dret³⁶.

DISCUSSIÓ

Tots els resultats obtinguts a partir dels estudis analitzats coincideixen en una CF alterada de la DMN en el TEA, tant en la connexió local de les pròpies regions de la xarxa com entre aquestes. Els primers estudis realitzats en aquest àmbit estan d'acord amb la teoria de la subconnectivitat en el TEA que sorgeix a partir del patró observat d'una connectivitat reduïda, particularment, en les connexions de llarga distància com les intrahemisfèriques antero-posteriors o les connexions interhemisfèriques³⁷. Tot i que, cada cop s'estan obtenint resultats més complexos que consideren que aquesta teoria és massa simplista per descriure el funcionament cerebral en aquest trastorn.

El patró més característic de la CF de la DMN en el TEA consisteix, majoritàriament, en la hipo-connectivitat de les regions antero-posteriors d'aquesta xarxa, tant en adolescents com en adults. Dins d'aquesta regió, el resultat més consistent en els estudis seleccionats és la reducció de l'activitat funcional entre el CCP i el CPMF que ha estat detectada per molts estudis, tant en condició d'avaluació de la desactivació induïda per la tasca com en estats de repòs^{18-28,32,34-36}. També, s'han detectat altres CF reduïdes entre regions de la DMN com entre el PrC i àrees medials i frontals (CCA i CPMF), i entre el CCP i el CCA, el GA o el lòbul temporal^{18,19,22-24,26,29,33,35,36}. En contrast amb aquests resultats, s'han registrat regions de la DMN amb connectivitat excessiva, alguna d'elles coincidents amb la hipo-connectivitat detectada amb altres estudis. Aquesta s'ha detectat entre el CPMV (RSP i CCP) amb àrees medials, temporals i frontals, com el CPFV-L

Taula 2. Estudis que recolzen la sub-connectivitat general en infants/adolescents amb TEA

| Estudi | a) N° TEA b) \bar{X} edat c) Sexe d) QI | a) N° DT b) Edat c) Sexe d) QI | Medicació | Tècnica d'imatge i paradigma | Resultats |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Assaf et al., 2010 | a) 15 b) 15.7 c) 14 nois d) 113.3 | a) 15 b) 17.1 c) 13 homes d) 117.1 | 6 estimulants 3 antipsicòtics 4 ISRS 2 antidepressius 1 antiepilèptic | RMf estat de repòs | ↓ CPFM / CCA - PrC i altres regions cerebrals |
| Weng et al., 2010 | a) 16 b) 15 c) 14 nois d) QI > 85 | a) 15 b) 16 c) 14 nois d) N.E. | 4 ISRS 7 estimulants 3 neuroleptics 1 atomoxetina 1 anticonvulsiu | RMf estat de repòs | ↓ DMN |
| Rudie et al., 2012 | a) 38 b) 13.6 c) 32 nois d) 111.3 | a) 33 b) 12.8 c) 28 nois d) 110.8 | 15 estimulants 5 simpatolitics 11 antipsicòtics 11 ISRS 5 ISR norepinefrina 1 antidepressiu | RMf estat de repòs | ↓ CCP - CPFM ↓ CF de curt i llarg termini DMN |
| Starcks et al., 2013 | a) 24 b) 14.9 c) 18 nois d) Alt funcionament, (N.E.) | a) 26 b) 14.8 c) 19 nois d) Normal, (N.E.) | Cap fàrmac | RMf estat de repòs | ↓ antero-posterior DMN No alteracions locals DMN |
| Funakoshi et al., 2016 | a) 14 b) 3.4 c) 13 nens d) N.E. | a) 31 7 nens edat=2.3 7 nens 1 nena edat=4.8 7 nois 1 noia edat = 22.5 7 homes 1 dona edat = 55.9 QI N.E. | N.E. | RMf estat de repòs | ↓ CCP; ↓ LPI bilateral |

Sexe: masculí en comparació amb el femení; QI: Quocient Intel·lectual; N.E.: No Especificat; ISRS: Inhibidor Selectiu de Recaptació de Serotonina; RMf: Resonància Magnètica; CF: Connectivitat Funcional; CPFM: Còrtex Prefrontal Medial; CCA: Còrtex Cingular Anterior; PrC: Precuneus; DMN: Default Mode Network; CCP: Còrtex Cingular Posterior; LPI: Lòbul Parietal Inferior

Taula 3. Estudis que recolzen la sub-connectivitat general en adults amb TEA

| Estudi | a) Nº TEA b) \bar{X} edat c) Sexe d) QI | a) Nº DT b) Edat c) Sexe d) QI | Medicació | Tècnica d'imatge i paradigma | Resultats |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Cherkassky et al., 2006 | a) 57 b) 24 c) 53 homes d) 106 | a) 57 b) 24 c) 52 d) 113 | N.E. | RMf desactivació induïda per la tasca | ↓ CCA - CCP |
| Kennedy y Courchesne, 2008 | a) 12 b) 26.5 c) 12 homes d) 101.6 | a) 12 b) 27.5 c) 14 homes d) 111.5 | 4 psicofàrmacs | RMf estat de repòs | ↓ CPFM |
| Murdaugh et al., 2012 | a) 13 b) 21.4 c) 13 homes d) 105.2 | a) 14 b) 22.6 c) 14 homes d) 113.3 | 1 ISR norepinefrina 1 estimulant 1 antipsicòtic | RMf desactivació induïda per la tasca | ↓ CPFM - CCP ↓ GA - Regions processament visual |
| Mueller et al., 2013 | a) 12 b) 35.5 c) 9 homes d) 111.3 | a) 12 b) 33.3 c) 8 homes d) 110.8 | N.E. | RMf estat de repòs | ↓ CCA ↓ CPFM |
| Von dem Hagen et al., 2013 | a) 15 b) 30 c) 15 homes d) 116 | a) 24 b) 25 c) 24 homes d) 118 | 1 antidepressiu | RMf estat de repòs | ↓ CPFM; ↓ CPFM - regions DMN |
| Jung et al., 2014 | a) 19 b) 25.3 c) 19 homes d) 103.9 | a) 21 b) 24.8 c) 19 homes d) 109.5 | N.E. | RMf estat de repòs | ↓ CPFMa - CCP i altres regions |

Sexe: masculí en comparació amb el femení; QI: Quocient Intel·lectual; N.E.: No Especificat; ISR: Inhibidor Selectiu de Recaptació; RMf: Ressonància Magnètica; CCA: Còrtex Cingular Anterior; CCP: Còrtex Cingular Posterior; CPFM: Còrtex Prefrontal Medial; GA: Gir Angular; DMN: Default Mode Network; CPFMa: Còrtex Prefrontal Anterior.

Taula 4. Estudis inconsistents amb la sub-connectivitat general en infants/adolescents amb TEA

| Estudi | a) Nº TEA b) \bar{x} edat c) Sexe d) QI | a) Nº DT b) Edat c) Sexe d) QI | Medicació | Tècnica imatge i paradigma | Resultats |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lynch et al., 2013 | a) 20 b) 10 c) 16 nens d) 112.6 | a) 19 b) 9.9 c) 15 nens d) 112.2 | Antidepressius Antipsicòtics ISRS Estimulants | RMf estat de repòs | ↑ CPMV - còrtex temporal medial i anterolateral ↓ PrC – CPM, còrtex visual, ganglis basals i CPM |
| Redcay et al., 2013 | a) 14 b) 17.3 c) 14 nois d) 116.9 | a) 22 b) 17.7 c) 12 nois d) 119 | Fàrmacs associats: 4 TDAH 3 depressió/ansietat 2 psicosis | RMf estat de repòs | ↑ CPFMa ↑ LP-CPFM |
| Uddin et al., 2013a | a) 20 b) 10 c) 16 nens d) 112.6 | a) 20 b) 10 c) 16 nens d) 112.1 | Antidepressius antipsicòtics psicoestimulants ISRS | RMf estat de repòs | ↑ DMN |
| Washington et al., 2013 | a) 24 b) 10.9 c) 21 nens d) 113.2 | a) 24 b) 10 c) 21 nens d) 123.4 | 5 ISRS 9 estimulants 2 antipsicòtics 1 antidepressiu | RMf estat de repòs | ↑ intranodal DMN ↓ internodal DMN |
| Doyle-Thomas et al., 2015 | a) 71 b) 12.3 c) 71 nois d) 97.8 | a) 44 b) 12.2 c) 44 d) 117.6 | Cap fàrmac | RMf estat de repòs | ↑ i ↓ CCP - regions cerebrals |
| Yerys et al., 2015 | a) 22 b) 11.4 c) 18 nois d) 112.7 | a) 22 b) 11.4 c) 18 nois d) 117.6 | Cap fàrmac | RMf estat de repòs | ↓ CCP-CPFM ↓ ↑ DMN amb altres xarxes |
| Abbott et al., 2016 | a) 37 b) 13.9 c) 35 nois d) QI-V = 105.5 QI-NV = 104.4 | a) 38 b) 13 c) 30 nois d) QI-V = 107.8 QI-NV = 107.5 | Fàrmacs N.E. Comorbiditat TEA: 4 TDAH, 5 TA i 1 TOC | RMf estat de repòs | ↑ CCP – CPFV-L dret ↑ CCP - regions occipitals, parietals i frontals ↓ CCP - CPM |

Sexe: masculí en comparació amb el femení; QI: Quocient Intel·lectual; QI-V: Quocient Intel·lectual Verbal; QI-NV: Quocient Intel·lectual No Verbal; N.E.: No Especificat; ISRS: Inhibidor Selectiu de Recaptació de Serotonina; TDAH: Trastorn de Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat; TA: Trastorn d'Ansietat; TOC: Trastorn Obsessiu-Compulsiu; RMf: Ressonància Magnètica; CPMV: Còrtex Posteromedial Ventral; PrC: Precuneus; CPFMa: Còrtex Prefrontal Medial anterior; LP: Lòbul Parietal; CCP: Còrtex Cingular Posterior; DMN: Default Mode Network; CPFV-L: Còrtex Prefrontal Ventrolateral

Taula 5. Estudis inconsistents amb la sub-connectivitat general en adults amb TEA

| Estudi | a) Nº TEA b) \bar{X} edat c) Sexe d) QI | a) Nº DT b) Edat c) Sexe d) QI | Medicació | Tècnica imatge i paradigma | Resultats |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Monk et al., 2009 | a) 12 b) 26 c) 11 homes d) FC-V = 117 FC-NV = 119 | a) 12 b) 27 c) 10 nois d) FC-V = 110 FC-NV = 118 | 5 ISRS, 4 estimulants, 2 neurolèptics, 1 tricíclic i 1 benzodiazepines | RMf estat de repòs | ↓ CCP - GFS dret ↑ CCP - lòbul temporal dret; ↑ CCP - GPH dret |

Sexe: masculí en comparació amb el femení; QI: Quocient Intel·lectual; FC-V: Funcionament cognitiu verbal; FC-NV: Funcionament cognitiu no verbal; ISRS: Inhibidor Selectiu de Recaptació de Serotonina; RMf: Ressonància Magnètica; CCP: Còrtex Cingular Posterior; GFS: Gir Frontal Superior ; GPH: Gir Parahipocampal.

també en el PrC^{29,31-36}. Entre el LP dret i el CPFMa també s'ha detectat una connectivitat excessiva³⁰.

Una variable important que influeix en aquesta CF complexa de la DMN en l'espectre autista és l'edat. El patró de connectivitat mix s'ha detectat de forma més consistent en nens amb TEA, caracteritzat per àrees d'hiper- i hipo-connectivitat de la xarxa predeterminada. Es considera que les àrees detectades amb CF excessiva en la DMN, per un mecanisme encara desconegut, esdevindran en una connectivitat reduïda en l'adulthood en un punt clau com l'adolescència. Però, la detecció d'alguns estudis d'una connectivitat augmentada en la xarxa predeterminada en adults i adolescents amb TEA, demostra que l'edat no pot ser l'únic factor que expliqui aquest patró de connectivitat. En comparació amb la connectivitat general observada en el TEA, un estudi que ha analitzat la maduració de la DMN en persones amb DT, ha suggerit que les regions de la xarxa estan intactes i funcionen en edats més primerenques, però aquesta es va integrant amb altres regions cerebrals amb el desenvolupament de la persona, el que recolza la idea que la DMN permet incorporar estratègies alternatives i millorar les capacitats

superiors amb l'edat³⁸. Concretament, s'ha registrat que nens (7-9 anys) amb DT tenen una CF escassa en la DMN, específicament entre el CPFM ventral i el CCP i regions del còrtex parietal, que va augmentant amb l'edat^{22,32,33,38}. Aquest desenvolupament adaptatiu de la DMN es veu alterat en el TEA, podent contribuir a les alteracions típiques d'aquest trastorn.

Els anàlisis de la implicació de la connectivitat alterada de la DMN en els símptomes típics del TEA, han obtingut diversos resultats. El més consistent ha estat la correlació negativa entre la CF reduïda entre les regions anteroposteriors de la DMN amb la gravetat dels déficits socials en TEA^{18,19,30,32,35,36}. Específicament, s'ha associat la CF més dèbil entre CCP-gir frontal superior, CCP-lòbuls temporals i CCP-GPH amb un funcionament social més pobre^{19,36}. La severitat dels comportaments i interessos repetitius i restringits s'han correlacionat amb la CF reduïda entre CCP-CPFM, CCP-lòbuls temporals i CCP-gir frontal superior¹⁹. Tot i que, també s'ha detectat que la CF més forta entre el CCP i el GPH dret està correlacionada amb els comportaments restringits i repetitius més greus³⁶. En addició, s'ha evidenciat que la relació entre la CF reduïda en el CPFM amb el deteriorament social en el

TEA, també hi és present en persones amb DT que mostren trets característics de l'espectre autista^{27,28}. Aquests resultats són consistents amb una investigació que va analitzar el patró de desactivació induïda per la tasca de la DMN amb un grup de TEA, germans de pacients amb el mateix trastorn i un grup control. Es va detectar una manca de desactivació del còrtex parietal bilateral i el CCP tant en participants amb TEA com en germans, en comparació amb el grup control. Resultats que han suggerit la possibilitat que aquest sigui un endofenotip funcional per l'autisme i un marcador de risc familiar pels membres de la família no afectats. Tot i així, cal considerar aquesta interpretació com a preliminar, ja que encara no s'ha establert cap mecanisme patològic que relacioni la desactivació d'aquestes àrees amb el fenotip d'autista³⁹.

Limitacions, punts forts i propostes futures

Les limitacions més destacables fan referència a la mostra utilitzada en l'obtenció d'imatges i de dades. En la majoria dels estudis, aquesta és molt reduïda i específica, utilitzant participants majoritàriament masculins amb alt funcionament (QI > 85). Això exclou a un gran nombre de persones amb TEA que no estan representades en la mostra i que podrien modificar els resultats obtinguts. Com va analitzar l'equip d'Uddin (2013b), s'ha identificat connectivitat excessiva i reduïda, parcialment atribuïble a l'edat, pel que és necessari d'estudis longitudinals que analitzin la CF abans i després de la pubertat en TEA i utilitzar mostres amb edats més restringides, per resoldre les controvèrsies presents en l'activitat cerebral anòmala del trastorn⁴⁰.

La present revisió sistemàtica és de les primeres realitzades en analitzar estudis que hagin investigat la connectivitat de la DMN en el TEA. S'han seleccionat detalladament 40 articles, sobre la investigació de la DMN en la població amb DT i amb TEA, extrets de revistes

amb JCR superior a 3.5 i quartil 1, el que permet obtenir resultats vàlids i fiables en aquest àmbit.

En general, existeix una connectivitat atípica de la xarxa predeterminada en el TEA que podria actuar com a marcador biològic pel diagnòstic del TEA generalitzant els resultats obtinguts fins ara. Les futures investigacions haurien de procurar superar les limitacions advertides, però també s'han de tenir en compte altres factors importants. Amb la recerca realitzada, no s'han obtingut estudis que comparin el funcionament de la DMN en TEA amb altres trastorns neurològics per tal de determinar si aquest funcionament és característic i únic del trastorn que aquí s'estudia, i es tracta d'un factor clau a tenir en compte per poder donar resposta a l'objectiu plantejat en aquesta revisió bibliogràfica. Un altre variable fonamental és l'edat d'aquesta mostra. Degut al desenvolupament primerenc del TEA, es requereix d'investigacions que analitzin la connectivitat de la DMN en infants per detectar el trastorn el més aviat possible a través d'aquest possible marcador biològic, ja que els resultats obtinguts en adults i adolescents no es poden extrapolar directament al funcionament de la DMN en edats primerenques.

La possibilitat d'analitzar la CF de la xarxa predeterminada en estat de repòs i la seva implicació en el TEA, permetria l'avaluació objectiva de tota la població, ja que s'elimina el biaix que pugui sorgir d'una avaluació de la CF durant la tasca o la desactivació induïda per aquesta, on els participants han d'haver entès correctament el funcionament de l'activitat. Per tant, seria un bon mètode de diagnòstic per un gran nombre de persones amb característiques i capacitats diferents, el que afegeix un gran valor en la futura investigació i coneixement de la DMN en TEA.

CONCLUSIONS

S'ha evidenciat una connectivitat alterada de la DMN en persones amb TEA, des de nens fins

adults. L'alteració de la connectivitat característica de les regions de la DMN no s'ha acabat de delimitar clarament, ja que els estudis obtenen resultats diversos i es necessiten d'investigacions amb mostres més representatives i heterogènies per poder realitzar un anàlisi global del seu funcionament en tota la població amb aquest trastorn.

Tot i així sembla que la connectivitat reduïda de les regions antero-posteriors de la DMN, concretament entre CCP-CPFM, és un patró bastant característic i definitori en adults i adolescents amb TEA, el que podria actuar com a biomarcador del trastorn si es generalitzen els resultats obtinguts. Però s'ha de tenir en compte la CF en funció de l'edat de desenvolupament, ja que, majoritàriament en nens amb TEA, s'ha detectat un excés de connectivitat en diverses regions de la xarxa predeterminada que pot ser explicat per un punt d'inflexió entre la infantesa i l'adolescència, on es passa d'una hiperconnectivitat a hipoconnectivitat. La majoria d'estudis seleccionats han valorat la relació entre l'alteració de la DMN amb el deteriorament socio-cognitiu característic de les persones amb TEA i han trobat correlacions entre el funcionament atípic de la xarxa amb aquest dèficit social en TEA. En addició, altres estudis han descrit que la CF atípica en la població amb DT també és predictiva de la presència del deteriorament característic de l'autisme. El que suggereix que la CF atípica de la DMN està involucrada en dificultats socio-cognitives en tota la població, pel que podria ser un bon marcador objectiu de la detecció d'aquest deteriorament social, predictiu de TEA.

REFERENCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1–38.
2. Ingvar DH. "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scand* 1979;60: 12–25.
3. Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1576-85.
4. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(2):676–82.
5. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(7):4259-64.
6. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(10):685-94.
7. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci* 1997;9(5):648-63.
8. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 2001;54(3):287-98.
9. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2003;100:253–258.

10. Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci* 2004;16:1484–1492.
11. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Huang C, Buckner RL. Evidence for the default network's role in spontaneous cognition. *J Neurophysiol* 2010;104:322–335.
12. Andrews-Hanna JR. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 2012;18:251–270.
13. Mars RB, Neubert FX, Noonan MP, Sallet J, Toni I, Rushworth MF. On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Front Hum Neurosci* 2012;50(1):10-20.
14. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V). 5ª Ed. Madrid: Panamericana; 2013.
15. Balmaña N, Calvo R. Trastornos del espectro autista. En: Ezpeleta L, Toro J, coordinadores. *Patología del desarrollo*. Madrid: Pirámide; 2014:191-209.
16. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk HE, Windham GC, Newshaffer C. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health* 2016:38.
17. Kulkarni VA, Firestein BL. The dendritic tree and brain disorders. *Mol Cell Neurosci* 2012;50(1):10-20.
18. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, O'Boyle JG, Schultz RT, Pearlson GD. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage* 2010;53(1):247-256.
19. Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, Monk CS. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res* 2010;8(1313):202-14.
20. Rudie JD, Hernandez LM, Brown JA, Beck-Pancer D, Colich NL, Gorrindo P, Thompson PM, Geschwind DH, Bookheimer SY, Levitt P, Dapretto M. Autism-Associated Promoter Variant in MET Impacts Functional and Structural Brain Networks. *Neuron* 2012;75(5):904-915.
21. Starck T, Nikkinen J, Rahko J, Remes J, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Mattila ML, Jansson-Verkasalo E, Pauls DL, Ebeling H, Moilanen I, Tervonen O, Kiviniemi VJ. Resting state fMRI reveals a default mode dissociation between retrosplenial and medial prefrontal subnetworks in ASD despite motion scrubbing. *Front Hum Neurosci* 2013;7:802.
22. Funakoshi Y, Harada M, Otsuka H, Mori K, Ito H, Iwanaga T. Default mode network abnormalities in children with autism spectrum disorder detected by resting-state functional. *Joournal Med Investig* 2016;63(10):204–8.
23. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *NeuroReport* 2006;17:1687-1690.
24. Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *Neuroimage*. 2008;39(4):1877–1885.
25. Murdaugh DL, Shinkareva SV, Deshpande HR, Wang J, Pennick MR, Kana RK. Differential Deactivation during Mentalizing and Classification of Autism

Based on Default Mode Network Connectivity. PLoS ONE 2012;7(11):e50064.

26. Mueller S, Keeser D, Samson AC, Kirsch V, Blautzik J, Grothe M, Erat O, Hegenloh M, Coates U, Reiser MF, Hennig-Fast K, Meindl T. Convergent Findings of Altered Functional and Structural Brain Connectivity in Individuals with High Functioning Autism: A Multimodal MRI Study. PLoS One 2013;8(6):e67329
27. Von dem Hagen EA, Stoyanova RS, Baron-Cohen S, Calder AJ. Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. Soc Cogn Affect Neurosci 2013;8(6):694-701.
28. Jung M, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Asano M, Arai S, Munesue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T. Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. Mol Autism 2014;5:35.
29. Lynch CJ, Uddin LQ, Supekar K, Khouzam A, Phillips J, Menon V. Default mode network in childhood autism: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. Biol Psychiatry 2013;74(3):212-9.
30. Redcay E, Moran JM, Mavros PL, Tager-Flusberg H, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Intrinsic functional network organization in high-functioning adolescents with autism spectrum disorder. Front Hum Neurosci 2013;7:573
31. Uddin LQ, Supekar K, Lynch CJ, Khouzam A, Phillips J, Feinstein C, Ryali S, Menon V. Salience Network-Based Classification and Prediction of Symptom Severity in Children With Autism. JAMA Psychiatry 2013a;70(8):869–879.
32. Washington SD, Gordon EM, Brar J, Warburton S, Sawyer AT, Wolfe A, Mease-Ference ER, Girton L, Hailu A, Mbwana J, Gaillard WD, Kalbfleisch ML, VanMeter JW. Dysmaturation of the default mode network in autism. Hum Brain Mapp 2014;35(4):1284-96.
33. Abbott AE, Nair A, Keown CL, Datko M, Jahedi A, Fishman I, et al. Patterns of atypical functional connectivity and behavioral links in autism differ between default, salience, and executive networks. Cereb Cortex 2016;26(10):4034-4045.
34. Doyle-Thomas KA, Lee W, Foster NE, Tryfon A, Ouimet T, Hyde KL, Evans AC, Lewis J, Zwaigenbaum L, Anagnostou E; NeuroDevNet ASD Imaging Group. Atypical functional brain connectivity during rest in autism spectrum disorders. Ann Neurol 2015;77(5):866-76.
35. Yerys BE, Gordon EM, Abrams DN, Satterthwaite TD, Weinblatt R, Jankowski KF, et al. Default mode network segregation and social deficits in autism spectrum disorder: Evidence from non-medicated children DMN in children with ASD. NeurolImage Clin. 2015;9:223–32.
36. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. Neuroimage 2009;47(2):764-72.
37. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain 2004;127(Pt 8):1811-21.
38. Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL. The maturing architecture of the brain's default

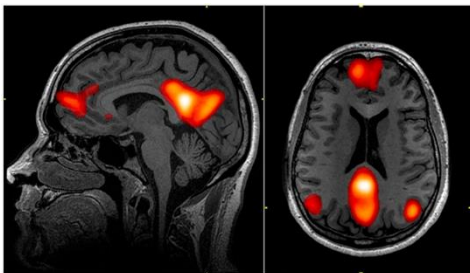
network. Proc Natl Acad Sci USA
2008;105(10):4028-32

39. Spencer MD, Chura LR, Holt RJ, Suckling J, Calder AJ, Bullmore ET, Baron-Cohen S. Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. Mol Autism 2012;3(1):15.
40. Uddin LQ, Supekar K, Menon V. Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. Front Hum Neurosci 2013b;7:458.

Existeix un detector en neuroimatge pel Trastorn de l'Espectre Autista?

- Diversos estudis han estimat que 1/100 nens presenten Trastorn de l'Espectre Autista (TEA), amb valors que segueixen incrementant-se actualment.
- El diagnòstic del TEA és complicat i insidiós, al manca de tècniques d'avaluació concretes per la seva detecció. Aquesta es realitza a partir de l'observació de les característiques típiques definides en aquest trastorn.
- Establir un patró neuronal que permeti la detecció del TEA, facilitarà la seva avaluació i obrirà una via de tractament i futures investigacions, per seguir avançant en aquest àmbit.

El TEA es caracteritza per una alteració en les habilitats comunicatives, dificultat en les relacions socials, i la presència de comportaments i interessos concrets i restrictius. Aquests, entre altres símptomes, permeten diagnosticar el trastorn però, i si es pogués detectar a través de la tècnica de la neuroimatge? En aquest sentit, seria com anar al metge a fer-se una ressonància per detectar una fractura òssia. Aquí, és on entra en joc la xarxa neuronal predeterminada o “*Default Mode Network*” (DMN).



Estructura de la DMN mitjançant la neuroimatge en persones sense TEA.

La DMN és una xarxa que està en funcionament quan ens trobem en repòs cognitiu, és a dir, quan estem “pensant en les musaranyes”. Però, també s’ha relacionat amb l’activitat social de les persones. Des de la Universitat Autònoma de Barcelona, s’han analitzat els resultats d’estudis que han investigat l’activitat neuronal de la DMN, a través de neuroimatge, en persones amb TEA, per determinar si hi ha un funcionament característic i únic d’aquesta xarxa, que permeti detectar el trastorn.

Els resultats mostren que l’activitat cerebral de la DMN està alterada en el TEA, tot i que s’ha registrat tant un augment com una reducció de l’activitat neuronal en aquesta xarxa, dificultant establir un patró de funcionament únic per aquest trastorn. Però, tot apunta a una major activitat durant la infantesa i menor a partir de l’adolescència. És a dir, en algun moment de l’adolescència existiria un punt d’inflexió per passar d’un funcionament a un altre en aquesta xarxa. El que sí que s’ha obtingut és una relació entre l’activitat atípica de la DMN i els símptomes característics del TEA, el que és important per poder considerar-se un possible predictor del trastorn.

**“L’activitat neuronal alterada de la DMN està
implicada en dificultats en l’àmbit social.”**

En conclusió, els estudis realitzats fins ara són insuficients, ja que encara no hi ha un consens científic sobre el funcionament cerebral d’aquesta xarxa en el TEA. Però, si bé no s’ha pogut definir l’activitat de la DMN en el TEA, sembla que l’avaluació d’aquesta xarxa mitjançant neuroimatge podria ser una bona eina pel diagnòstic del trastorn. En aquest sentit, els resultats existents són prometedors i auguren un futur de canvis importants en la manera de concebre el diagnòstic i el tractament del TEA. Seguir amb aquesta investigació és de gran importància, ja que pot aportar grans beneficis en el context clínica, tant pels propis pacients com pels professionals sanitaris.

Nº paraules = 499

Alteracions de l'activitat funcional de la “Default Mode Network” en pacients amb Trastorn de l'Espectre Autista

Marina Espuga Romero

Tutoritzat per: Joan Deus Yela

Universitat Autònoma de Barcelona – Facultat Psicologia (2016-2017)

Nº de paraules = 1.485

El present estudi va dirigit a centres de recerca en neurociències i institucions financeres interessats en indagar en el funcionament de la xarxa neural predeterimanda en el Trastorn de l'Espectre Autista (TEA), així com a les institucions sanitàries amb línies d'investigació i centres acadèmics (per exemple, universitats) per aportar nou coneixement. Específicament, els principals destinataris d'aquest estudi són tots aquells professionals que es dediquen als trastorns psiquiàtrics / psicològics (psicòlegs clínics, neuropsicòlegs, psicoterapeutes, psiquiatres, neurocientífics, etc.) i amb interès en profunditzar sobre els mecanismes neurobiològics subjacents al TEA. Els resultats d'aquesta revisió li aportaran una actualització dels seus coneixements i una perspectiva més àmplia de l'anàlisi i valoració de la seva activitat professional, essencialment si el seu camp laboral és la investigació.

INTRODUCCIÓ

La Xarxa Neural Predeterminada o “Default Mode Network” (DMN) és una xarxa neuronal que, majoritàriament, està activa en estats de repòs cognitiu, és a dir, en estats mentals de “lliure tasca” però utilitza una quantitat d'energia equiparable a la que es consumeix durant la realització de tasques cognitives. La DMN està localitzada en diferents àrees cerebrals, des del Còrtex Prefrontal (CPF) fins al Còrtex Cingular Posterior (CCP) / Còrtex Retrosplenial (RSP) i Precuneus (PrC), entre d'altres regions. Recentment, l'evidència de la seva implicació en activitats socio-cognitives està en augment en neurociències, impulsant que molts investigadors s'hagin interessat en la Connectivitat Funcional (CF) de la DMN en diferents trastorns neurològics, quedant constatada una CF alterada en el TEA, entre d'altres trastorns.

El Trastorn de l'Espectre Autista (TEA) és un trastorn del neurodesenvolupament complex i heterogeni, que es defineix pel deteriorament de les habilitats comunicatives, l'alteració de la interacció social i la presència de patrons comportamentals, activitats i interessos restrictius, repetitius i estereotipats. En relació a la seva etiologia, actualment, no està ben definida, però s'han definit diversos factors de risc per aquest trastorn com la presència del trastorn o dificultats socials en antecedents familiars o la síndrome de la Fràgil X, per exemple.

El seu diagnòstic es realitza a partir de l'observació clínica de les característiques típiques del TEA definides als manuals de diagnòstic. En aquest sentit, la manca de proves que permetin obtenir resultats concrets sobre la presència o absència del trastorn en una persona, mostra la necessitat

de seguir investigant en aquest àmbit per ajudar a obtenir un mètode que recolzi el diagnòstic realitzat pels professionals clínics. Considerant aquest aspecte, l'objectiu d'aquesta revisió bibliogràfica ha estat estudiar i establir el funcionament de la DMN en persones amb TEA, a través dels resultats obtinguts amb els diferents estudis recollits, i analitzar si la connectivitat atípica de la DMN podria actuar com a biomarcador de la possible presència del TEA.

METODOLOGIA

Per dur a terme la present revisió bibliogràfica, s'ha realitzat una cerca sistemàtica dels articles científics publicats en tres bases de dades electròniques (PubMed, Psycinfo i ScienceDirect) acotant la cerca d'entre els anys 2011-2016. Després d'un procés de depuració i selecció dels resultats inicials, es van incloure els articles que complien amb els següents criteris: investigacions publicades a revistes amb un factor d'impacte superior a 3.5 i quartil 1, amb una mostra mínima de 10 pacients amb TEA i 10 amb desenvolupament típic (DT, tant adults com infants/adolescents), i amb una avaluació prèvia del funcionament social en el grup control per descartar els participants amb deteriorament en aquest àmbit.

RESULTATS I DISCUSSIÓ

L'activitat neuronal de la DMN en el TEA s'ha registrat alterada amb una connectivitat neuronal aparentment inconsistent entre els diversos estudis seleccionats, ja que els resultats no són específics i delimitats. Tot i així, aquests es poden diferenciar en dos grans vessants.

Resultats consistents amb hipo-connectivitat DMN

Per una banda, s'han recollit estudis que estan d'acord amb una CF reduïda de la DMN en el TEA. Aquests, majoritàriament, han trobat una hipo-connectivitat entre el PrC / CCP i el Còrtex Prefrontal Medial (CPFM) / Còrtex Cingular Anterior (CCA), tant en les mostres d'adults com adolescents amb TEA.

Resultats inconsistents amb hipo-connectivitat DMN

En canvi, altres estudis han registrat una CF augmentada o mixta (híper- o hipo-connectivitat) en algunes regions coincidents a les anteriors. Concretament, s'ha detectat una connectivitat excessiva entre el Còrtex Postero-Medial Ventral (RSP i CCP) amb àrees medials, temporals i frontals, com CPFV-L i el PrC, i hipo-connectivitat entre el CCP i el gir frontal superior, CCP-CPFM o entre el PrC i el Còrtex Postero-Medial, troballes que sobretot s'han trobat en nens amb TEA. Per tant, amb els estudis realitzats fins l'actualitat, encara no s'ha delimitat un funcionament concret pel TEA en la DMN.

Com s'ha anat mostrant, una variable clau que influeix en la CF complexa i atípica que presenta la DMN en el TEA és l'edat de desenvolupament de la persona, ja que, majoritàriament, s'ha observat una connectivitat excessiva en nens, en comparació amb el patró d'activitat reduït

observat en adolescents i adults. En aquest sentit, es considera l'existència d'un mecanisme encara desconegut que permet el pas d'una CF excessiva en la infància a una activitat reduïda a l'adulthood, canvi que es produeix en l'adolescència. Tot i així, aquest no pot ser l'únic factor determinant al trobar-se connectivitat mixta en alguns dels estudis analitzats, tant en adults com en adolescents i infants amb TEA. Estudis que han analitzat la DMN en persones amb DT, han determinat que aquesta està intacta en edats primerenques i es va integrant amb altres regions cerebrals amb el desenvolupament de la persona, facilitant noves estratègies i millorant les capacitats cognitives superiors amb l'edat. Aquest desenvolupament es veu alterat en el TEA, podent contribuir a les alteracions típiques d'aquest trastorn.

De fet, s'ha determinat directament la implicació del funcionament atípic de la xarxa en els símptomes socio-cognitius del TEA. El resultat més consistent ha estat la correlació negativa entre la CF reduïda entre les regions anteroposteriors de la DMN amb la gravetat dels dèficits socials. Específicament, s'ha associat la CF més dèbil entre el CCP i el gir frontal superior, el CCP i els lòbuls temporals i el CCP i el gir parahipocampal amb un funcionament social més pobre. En relació amb la severitat dels comportaments i interessos repetitius s'han correlacionat amb una híper i hipo-connectivitat de la DMN. Concretament, s'han relacionat amb la CF reduïda entre el CCP i el CPFM, el CCP i lòbuls temporals i CCP i gir frontal superior. D'altra banda, l'activitat excessiva relacionada amb aquests comportaments i interessos, s'ha registrat entre el CCP i el GPH. També, s'ha evidenciat la relació entre la disminució de la CF en el CPFM amb el deteriorament social en les persones amb DT que mostren dificultats característiques de l'espectre autista. Totes aquestes troballes són importants al mostrar la implicació de l'activitat de la DMN en l'àmbit social dels éssers humans. En aquest sentit, la DMN podria ser un bon predictor pel diagnòstic del TEA, al relacionar-se el seu funcionament atípic amb dificultats socials.

CONCLUSIONS

Els estudis demostren l'existència de connectivitat alterada en la DMN tant en adults com infants i adolescents amb TEA, tot i que no s'ha definit una alteració específica i concreta d'aquesta xarxa, el que mostra la necessitat de seguir investigant en un futur per poder realitzar un anàlisi global del funcionament de la xarxa en aquest trastorn.

Tot i així, s'ha mostrat un patró bastant consistent de connectivitat reduïda de les regions anteroposteriors de la DMN en adults i adolescents amb TEA, en comparació amb l'excés d'activitat, majoritàriament, registrada en estudis on la seva mostra estava formada per nens. Tot apunta a que l'activitat atípica de la DMN podria actuar com a possible biomarcador per aquest trastorn si es generalitzen els resultats obtinguts amb els estudis realitzats i es concretés el funcionament d'aquesta xarxa en diferents etapes del desenvolupament. Un altre factor a considerar és la necessitat d'indagar més en l'activitat de la DMN en nens, sobretot en infants petits per poder aplicar la tècnica d'avaluació el més aviat possible i realitzar un diagnòstic primerenc del TEA. Un altre factor que s'ha detectat de forma consistent en els estudis és la relació entre el funcionament

atípic de la DMN amb els dèficits socio-cognitius típics del TEA, resultats que també s'han registrat en la persones amb DT que presenten dificultats socials, pel que podria actuar com a biomarcador per la detecció del deteriorament social, predicatiu de TEA.

En conclusió, cal posar en relleu la importància de seguir investigant en aquesta línia, ja que la manca d'instruments diagnòstics pel TEA dificulta la seva detecció per part dels professionals clínics i, especificar una CF determinada de la DMN en el trastorn facilitaria aquest procés. D'altra banda, la troballa d'un funcionament atípic de la xarxa en el TEA pot obrir un nou punt de mira en l'estudi de l'etiologia del TEA i el seu tractament.